

原著論文

脳低温療法施行時におけるフェニトインの
投与設計に関する検討唐沢浩二^{*1, 2)}, 齋藤 勲^{1, 2)}, 中村俊介³⁾, 土肥謙二³⁾, 峯村純子¹⁾
三宅康史,³⁾ 有賀 徹,³⁾ 村山純一郎^{1, 2)}¹⁾ 昭和大学病院 薬剤部²⁾ 昭和大学 薬学部 病院薬剤学³⁾ 昭和大学 医学部 救急医学

要 旨

昭和大学病院救命救急センターでは、蘇生後脳症、重症頭部外傷患者に対してけいれん防止目的でフェニトイン（PHT）を使用している。PHTを投与した46症例の調査では、脳低温療法施行患者でPHT血漿中濃度（Cp）が上昇したため、患者ごとのPHT投与量の減量が必要であった。治療中の安全を確保するため、脳低温療法施行患者のPHT Cp値にもとづきCp変動要因を詳細に解析することによって、初回投与から維持量を考慮したPHT至適投与設計を検討した。PHTの負荷投与量を10.6 mg/kgとし、臨床上やむを得ず6mg/kg/dayが維持投与量とされた群をI群（11症例）、4 mg/kg/dayが投与された群をII群（13症例）とし、群間で比較検討した。その結果、I群では10症例にCpの上昇がみられ維持投与量を減じたこと、II群では1症例のみCp上昇がみられたが11症例は有効治療域であったことが明らかとなった。さらに両群間のCp変動に関わる要因を探索するため、病態、年齢、性別、体重、肝機能（AST/ALT）、血清Alb値、併用薬剤、血中濃度上昇によるPHT投与量減量または中止症例数を調査したところ、PHT投与量減量または中止症例数においてのみ2群間で有意差が認められた（p値<0.01）。今回PHTのCpが上昇した症例では、PHT投与早期からCpをモニタリングすることで適切にPHTを減量することができ、副作用の回避につながったと考えた。

脳低温療法施行時は体温低下によりPHTの薬物動態に影響をもたらす可能性があり、適正なPHT維持投与量を6mg/kg/dayから4mg/kg/dayに変更すると予後良好となる示唆を得た。

キーワード：フェニトイン、脳低温療法、投与計画、けいれん、薬物動態、

諸 言

蘇生後脳症、重症頭部外傷患者に対する抗けいれん薬投与は、けいれん発作予防の重要な治療法として位置づけられている^{1,2)}。外傷性てんかんは脳の刺激から引き起こされるもので、Jennettら³⁾により外傷後一週間以内に起こる早期てんかん

(early epilepsy)と晩期てんかん(late epilepsy)に分類され、早期てんかんの発生頻度は2.5～5%といわれている。早期てんかんの発生による二次性脳損傷(脳低酸素、脳虚血、その後の脳浮腫)を避けるため、重症頭部外傷治療・管理のガイドライン(2006年 第2版)は、PHTなどの抗けいれん薬

* 現所属 昭和大学薬学部 物性解析薬学講座 臨床分析化学部門

を受傷後24時間以内に投与することが望ましいとしている²⁾。投与期間については、ガイドラインにおいては脳浮腫が軽減し脳循環が安定するまでの3ヶ月間は使用することが望ましいとしている。Temkinらは、早期てんかんにPHTは有効であるが晩期てんかんに対するPHTの予防効果はないことを示している⁴⁾。一方、蘇生後脳症後のけいれん発症も生命予後に関連があるとされているため、救命後の全身管理とともに2次性脳損傷を避けるための抗けいれん薬投与は非常に重要である。薬剤の選択についても多くの報告があるが、Naチャンネルを遮断して神経膜を安定化することによる過剰な放電抑制効果^{5,6)}があるPHTやカルバマゼピン、ゾニサミドが有効であり、GABA系ニューロンの活性化による興奮抑制が主作用のバルプロ酸やフェノバルビタールは適応になりにくいともされている^{7,8)}。

昭和大学病院救命救急センター（以下、当院）では、蘇生後脳症、重症頭部外傷患者に対する早期てんかん発症予防のためPHTを使用している。PHTの有効血中濃度は10～20 $\mu\text{g/mL}$ とされているが、非線形を示し、治療域が狭く、半減期が長いこと、当院では全例で薬物血中濃度モニタリングを施行している。さらに、投与量を目標血中濃度15 $\mu\text{g/mL}$ として母集団パラメータを用いて算出し、負荷投与量を10.6mg/kg、維持投与量を6mg/kg/dayに統一して静脈内投与を施行している。しかし、脳低温療法を施行したいくつかの症例において、PHTの血中濃度の上昇が認められ、投与量の減量または投与を中止せざるを得なかった。

脳低温療法は、心肺停止後の蘇生後脳症、重症頭部外傷、脳卒中症例などに対して、脳保護、神経機能回復を目的とした治療法である⁹⁻¹²⁾。PHT血中濃度の上昇例から、脳低温療法施行によるPHTの薬物動態への影響が示唆された。現在まで、頭部外傷症例に脳低温療法を施行しPHTを通常量投与した場合、血中濃度が上昇するとの報告¹³⁾はあるものの、適正な投与量を設定している報告はなく、また蘇生後脳症患者に関する報告も見当たらない。そこで我々は、脳低温療法施行患者に対するより適正なPHTの使用に向け、まず

PHTの薬物動態が変動しうる要因を検索して脳低温療法との関連性の調査を行い、次に脳低温療法施行中の適正なPHT投与量について検討した。

方 法

1. フェニトイン血中濃度上昇の変動要因の検索

1-1. 対 象

平成14年6月から平成16年4月までに、当院のプロトコル通りにPHTを投与した全46症例を対象に診療録よりretrospectiveに調査し、継続群：PHT維持投与量継続群、減量/中止群：PHT血中濃度上昇による投与量減量または中止群の2群に分類した。

1-2. フェニトインの投与量と血中濃度測定

PHTは、負荷投与量10.6 mg/kg、維持投与量6 mg/kg/dayとして静脈投与した。血中濃度測定は投与開始後2～8日の間に適時行った。PHTの投与方法は、原則、アレビアチン注[®]250mg（大日本住友製薬）を生理食塩水50mLに希釈し、維持投与では朝・夕2回、30分間かけて静脈内投与した。PHTの血中濃度は、全症例で朝のPHT投与前（トラフ値）に、FPIA（Fluorescence Polarization Immunoassay）法により測定した。

1-3. 血中濃度変動要因

血中濃度の変動要因は、病態・年齢・性別・体重・肝機能（AST / ALT）・血清アルブミン値・併用薬剤（PHTのCpが変動しうる薬剤使用の有無）・体温（33℃管理またはそれ以外）について調査した。

1-4. PHTの血中濃度評価

PHT血中濃度は遊離型薬物及び血清アルブミン（Alb）と結合した結合型薬物濃度の両方からなる総薬物濃度をあらわしており、評価には治療に有効な遊離薬物濃度を算出する必要がある。PHTの血漿タンパク結合率を著しく変化させる因子としてはさまざまな病態等が考えられるが、今回は低アルブミン血症を考慮し、測定PHT血中濃度をAlb値で補正した次の式（1）を用いて換

算値を算出，検討を行った¹⁴⁻¹⁶⁾．

$$Cp \text{ normal binding} = Cp' / \{ (1 - \alpha) (P' / PNL) + \alpha \} \cdots (1)$$

Cp normal binding = Alb値が正常とした場合の
PHT血中濃度

Cp' = 患者の血中濃度

α = PHTの蛋白結合率(0.9とする)

P' = 患者のAlb値

PNL = 正常なAlb値(4.0g/dLとする)

1-5. 脳低温療法の条件

1-5-1. 適応と除外基準

脳低温療法の施行は，土肥ら¹⁷⁾の報告に示す70歳未満の蘇生後脳症，重症頭部外傷症例を適応とした．重症頭部外傷症例は来院時Glasgow Coma Scale (GCS) 4～8点，あるいはGCSが9点以上であっても発症数時間以内にGCSが8点以下に低下した症例とした．

また，出血性ショックなど，他部位の損傷により収縮期圧が90mmHg以上に保てない場合や，重篤な心不全症例などについては脳低温療法による重篤な合併症を併発する可能性が高いために適応外とした．

1-5-2. 脳低温療法の設定温度とタイムスケジュール

発症より6時間以内の場合，可及的速やかに目標設定温度まで脳温(または直腸温)をコントロールした．設定温度は基本的に32～33℃とした．不整脈や心機能抑制などが起きている場合は33～34℃で管理した．引き続き最低72時間は目標温度で維持し，その後ゆっくりと復温した．

1-5-3. 使用薬剤

脳低温療法施行中に必ず投与する薬剤と必要時投与する薬剤をTable 1に示す．

1-6. 統計解析方法

PHT血中濃度の変動要因の統計学的解析は，病態・性別・併用薬剤・体温には χ^2 -検定を，年齢・体重・肝機能(AST/ALT)・Alb値にはt-検定を用い，すべての解析にロジスティック回帰(多変

量解析)を行った．いずれも， $p < 0.05$ を有意差ありと判定した．分析ソフトはSPSS for windowsを用いた．なお，本文中の平均を表す数値は，平均値(±標準偏差)で表記した．

1-7. 倫理的配慮

本研究は，昭和大学薬学部倫理委員会の承認を得て行った．

2. 脳低温療法施行中の最適なフェニトイン投与量の検討

2-1. 対象，フェニトインの投与量と血中濃度測定

平成14年6月から平成16年4月までの期間において，脳低温療法施行中にPHTの負荷投与量を10.6 mg/kg，維持投与量を通常量(6mg/kg/day)とした全11症例をI群(6mg/kg/day維持投与症例群)とした．一方，平成16年5月から平成17年10月までの期間において，脳低温療法を施行中に治療上必要な維持投与量を暫定として4mg/kg/dayに設定し，PHTが治療域におさまるよう血中濃度をモニタリングした全13症例をII群(4 mg/kg/day維持投与症例群)とした．これらI群とII群の血中濃度変動要因を診療録よりretrospectiveに調査した．PHTの投与方法や血中濃度測定等は，方法1に準じて行った．

2-2. 血中濃度変動要因

血中濃度の変動要因は，病態・年齢・性別・体重・肝機能(AST/ALT)・Alb値・併用薬剤・血中濃度上昇による投与量減量または中止症例数について調査した．

2-3. PHTの血中濃度評価、脳低温療法の条件、統計解析方法

血中濃度評価，脳低温療法の条件，統計解析方法は，方法1に準じて行った．変動要因の統計学的解析は，病態・性別・併用薬剤・血中濃度上昇による投与量減量または中止症例数には χ^2 -検定を，年齢・体重・肝機能(AST/ALT)・Alb値にはt-検定を用い，すべての解析にロジスティック

Table 1 脳低温療法施行中の投与薬剤一覧

必ず投与する薬剤		必要時投与する薬剤	
薬剤名	備考	薬剤名	備考
ミダゾラム	初回量0.2mg/Kg、維持量0.2～0.4mg/Kg/hr	塩化カリウム	目標は3.5～4.0mEq/l
フェンタニル	初回量0.01mg/Kg、維持量0.02mg/Kg/hr	ドパミン塩酸塩	
臭化ペクロニウム	初回量0.1mg/Kg、維持量0.05mg/Kg/hr	ドブタミン塩酸塩	
セファゾリン	培養結果にて適時変更	水溶性バソプレッシン	多尿期で循環血漿量が保てない場合は適時使用
H2ブロッカー		濃厚赤血球	Hb>10g/dL以下で投与
抗生物質耐性乳酸菌製剤		ヒト凍結血漿	
胃粘膜防御剤		代用血漿	
塩酸アマンタジン	300mg/day	等張アルブミン製剤 (5%)	
プロチレリン	2mg/day	ヒト濃厚血小板製剤	
		AT-Ⅲ製剤	
		インドメタシン坐剤	200～250mg/day
		ミソプロストール	
		献血アルブミン (25%)	
		グロブリン製剤	
		インスリン製剤	
		低分子ヘパリン	DIC合併時

回帰(多変量解析)を行った。

結 果

1. フェニトイン血中濃度上昇の変動要因の検索

1-1. PHTの血中濃度測定と薬物動態解析

PHTの負荷投与量を10.6 mg/kg、維持投与量を6mg/kg/dayとして投与した全46症例におけるPHTの血中濃度測定と薬物動態解析を行った。

対象患者46症例の年齢は 53 ± 21 歳、体重は 59 ± 16 kgであり、性別の男女比は29:17であった。また、病態は蘇生後脳症7例・頭部外傷29例・その他10例で、血液検査では、AST 67 ± 58 IU/L、ALT 57 ± 66 IU/L、Alb値 3.1 ± 0.5 gであった。PHT血中濃度は、投与開始後2～8日目に1症例あたり1～3検体を測定した。その結果、PHT血中濃度の測定は46症例中76検体で行われた。各採血ポイントにおけるPHT血中濃度をFig.1に示す。全76検体の血中濃度の平均値は(負荷投与後のためすべての血中濃度を定常状態とする)、 19.0 ± 6.6 μ g/mLであった。また、76検体中で維持量の減量または中止を決定したのは23検体(17症例)であった。

これらの症例を、維持投与量継続群(継続群)とPHT血中濃度上昇による投与量減量または中止群(減量/中止群)に分類した。分類した結果、継続群は29例45検体、減量/中止群は17例31検体(このうち23検体で中止または減量)であった。継続群(45検体)の血中濃度の平均値は 14.9 ± 4.2 μ g/mLであった。一方、減量/中止群(31検体)は 24.3

± 6.5 μ g/mLであり、そのうち減量または中止を決定した23検体の血中濃度の平均値は 24.8 ± 5.6 μ g/mLであった。

1-2. 継続群と減量/中止群におけるPHT血中濃度の変動要因の比較

継続、減量/中止の両群におけるPHT血中濃度の変動要因の比較結果をTable 2に示す。

検定はそれぞれt-検定、 χ^2 -検定、ロジスティック回帰(多変量解析)にて行った。病態別の比較では、全体的に頭部外傷症例が多かったが継続、減量/中止の両群の比較では有意差は認められなかった。年齢は減量/中止群で低い傾向が見られたが有意差はなかった。また、男女比も有意差はなく、体重でも多変量解析において有意差は認められなかった。PHTの代謝能に影響を与えうる肝機能の指標であるASTとALTの比較においても有意差は認められず、PHTの蛋白結合率に影響を与えうるAlb値も有意差は認められなかった。PHTと他剤との併用でPHTの血中濃度上昇の報告がある薬剤を今回使用していたのはクロバザム(1例)、ワルファリン(1例)、ジルチアゼム(2例)であった。使用別では、継続群は4例、減量/中止群は0例であり、減量または中止した群ではこれらの薬剤を使用しておらず、今回の症例中ではPHTの薬物動態に影響を与えなかった。体温別の検討では、33℃の脳低温療法は継続群1例、減量/中止群10例、非脳低温療法は継続群28例、減量/中止群7例であり、脳低温療法施行群におい

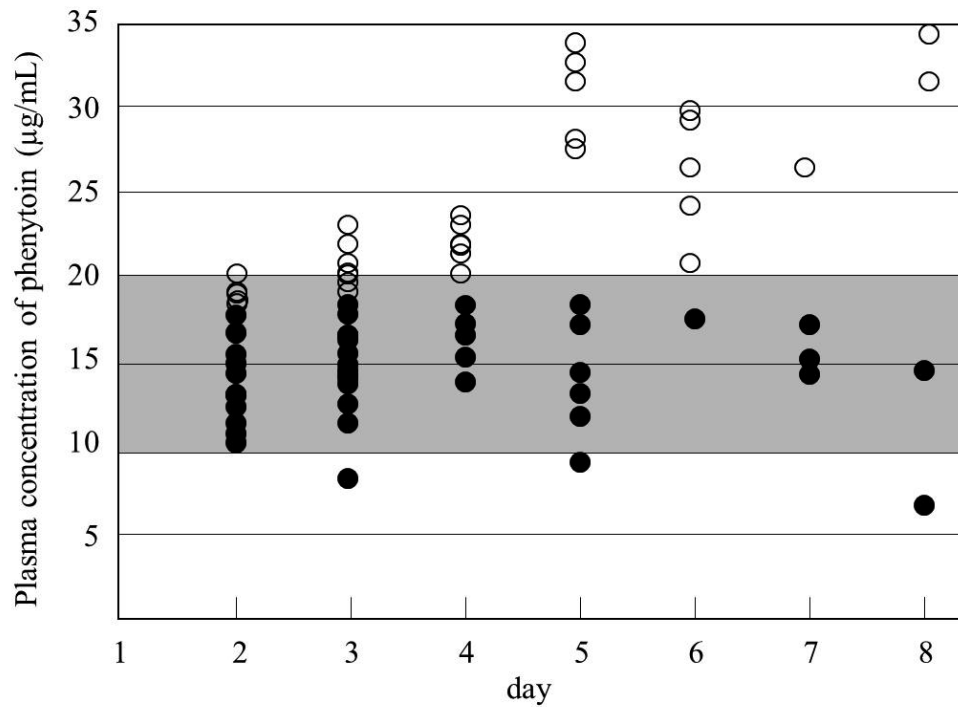


Fig.1 全症例のPHT血中濃度 (day2 ~ day8:46症例 76検体)

●: PHT維持投与量継続を決定した検体 (53検体)

○: PHT血中濃度上昇により維持量の減量・中止を決定した検体 (23検体)

Table 2 フェニトイン血中濃度変動要因の検索 (各種要因による比較)

全症例 (46症例)

継続群: フェニトイン維持投与量継続例 (29例)

減量/中止群: フェニトインの血中濃度上昇による投与量減量・中止例 (17例)

(表示は平均値±SD) (*: $P < 0.05$)

項目	全症例	継続群	減量/中止群	p value
病態				
蘇生後脳症	7例	5例	2例	
頭部外傷	28例	17例	12例	
その他	10例	7例	3例	0.66
年齢	53±21歳	56±20歳	50±23歳	0.29
体重	59±16kg	55±14kg	65±19kg	0.06
性別				
男性	29例	19例	10例	
女性	17例	10例	7例	0.72
肝機能				
AST (IU/L)	67±58	69±60	64±56	0.72
ALT (IU/L)	57±66	59±70	53±61	0.81
血清Alb値	3.1±0.5	3.1±0.5	3.1±0.5	0.98
PHTのCpが 変動しうる 薬剤使用症例	4例/45例	4例/29例	0例/17例	0.10
脳温 (33℃)	11例/45例	1例/29例	10例/17例	<0.01*

て有意($p<0.01$)にPHTの投与量が減量あるいは中止された。

1-3. 脳低温療法時のPHT血中濃度の比較

1-1, 1-2の検討により脳低温療法施行時はPHT血中濃度が上昇することが示された。このことより、今回対象とした全46症例を33℃脳低温療法施行群(施行群:11例21検体)と脳低温療法非施行群(非施行群:35例55検体)に分け、PHT血中濃度の変動を比較した。その結果をFig.2に示す。

施行群は11症例中10例(91%)で血中濃度が上昇しており、中でも7検体(33%)は血中濃度25 μ g/mLを超えていた。一方、非施行群で血中濃度が上昇していた症例は35症例中7例(20%)のみであり、血中濃度25 μ g/mLを超えていたのは2例(4%)のみであった。

2. 脳低温療法施行中の最適なフェニトイン投与量の検討

1-1から1-3の結果より、脳低温療法施行時のPHT血中濃度上昇の要因は体温(33℃)であることが示された。このことより、今回脳低温療法施行時の最適なPHT投与量の検討を行った。調査対象は24症例で、PHTの負荷投与量は10.6 mg/kgとして、維持投与量をI群6 mg/kg/day、II群4mg/kg/dayの2群に分けて比較検討した。症例は全24症例41検体で、I群は11症例21検体、II群は13症例20検体であった。全24症例の年齢の平均(\pm 標準偏差)は39 \pm 17歳、体重は67 \pm 15kgであり、性別の男女比は19:5であった。また、病態は蘇生後脳症11例・頭部外傷13例で、血液検査では、AST 86 \pm 80 IU/L、ALT 69 \pm 59 IU/L、Alb値3.3 \pm 0.3 gであった。24症例41検体の各採血ポイントにおける投与開始後2～8日目のPHT血中濃度の平均値は19.6 \pm 6.4 μ g/mLであった。群別での血中濃度の平均は、I群は23.5 \pm 6.5 μ g/mLであり、II群は14.5 \pm 3.1 μ g/mLであった。各血中濃度の変動要因の比較をTable 3に示す。

病態別の比較ではI群で頭部外傷が多く、II群で蘇生後脳症が多い傾向にあったが、有意差はな

かった。年齢、体重、Alb値は両群でほぼ変わらず、男女比はII群で男性が多い傾向があったが、有意差は認められなかった。肝機能の指標であるAST、ALTの比較でも、全体的に正常値を上回っているがPHTの薬物動態には影響がなく、血中濃度の変動した要因にはならなかった。PHTとの併用により血中濃度を高める薬剤としてチクロピジン(2例)、オメプラゾール(1例)、PHT血中濃度を低下させる薬剤としてテオフィリン(1例)がII群で投与されていたが、血中濃度はすべて適正範囲内にあり、相互作用によるPHTの薬物動態に影響は見られなかった。PHT血中濃度が上昇し、維持投与量を減量または中止した症例数は、I群は11例中10例、II群は13例中1例であり、有意差が認められた($p<0.01$)。

Fig.3にPHT維持投与量の違いにおけるPHT血中濃度の変動比較(6mg/kg/dayと4mg/kg/day)を示す。

考 察

PHT血中濃度上昇の変動要因の検索においては、PHTの血中濃度は脳低温療法施行中に上昇することが示された。当院でのPHT投与量は、目標血中濃度を15 μ g/mLとして母集団パラメータ(V_m :7mg/day/kg, K_m :4mg/L)を用いて¹⁶⁾算出した負荷投与量10.6mg/kg、維持投与量6mg/kg/day

$$\text{投与量} = \frac{(V_m)(C_{\text{pss ave}})(\tau)}{(K_m + C_{\text{pss ave}})(S)(F)}$$

V_m :最大代謝能(7 mg/day/kg)

K_m :代謝速度が V_m の半分になるときの基質濃度(4 mg/L)

τ :投与間隔(12時間)

$C_{\text{pss ave}}$:定常状態の平均血漿中フェニトイン濃度

S:塩係数(0.92)

F:生物学的利用率(1.0)

kg/dayをすべての患者に適応している。今回調査した全46症例の各採血ポイントにおける血中濃度の平均値は19.0 \pm 6.6 μ g/mLであり、目標血中濃度である15 μ g/mLから大きく離れていた。PHT血中濃度の変動要因を検索した結果、患者の体温低下が平均血中濃度を上昇させているという結果が示され、PHTの薬物動態が変化してい

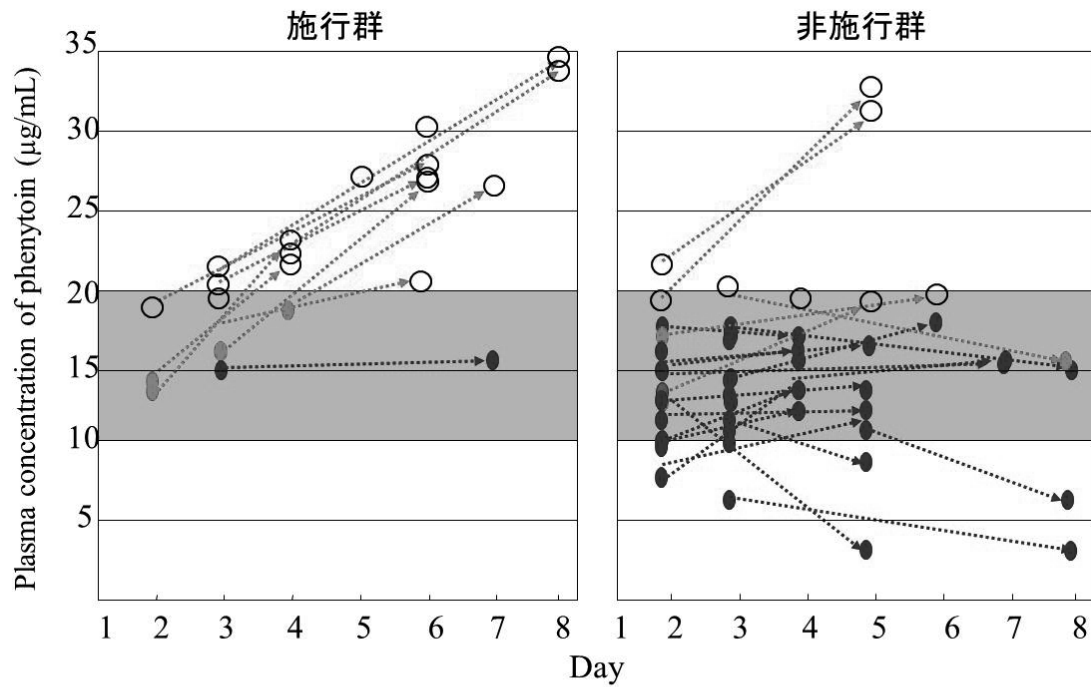


Fig.2 各採血ポイントにおけるPHT血中濃度変動比較

施行群：33℃脳低温療法施行症例（11例）

非施行群：その他の症例（35例）

●：PHT維持投与量継続を決定した検体

○：PHTの血中濃度上昇により投与量の減量・中止を決定した検体

Table 3 フェニトイン血中濃度変動要因の検索(脳低温療法施行時の比較)

全症例 (24症例)

I 群：6 mg/kg/day (11症例)

II 群：4 mg/kg/day (13症例)

(表示は平均値±SD) (*: $P < 0.05$)

項目		全症例	I 群	II 群	p value
病態	蘇生後脳症	11例	3例	8例	0.44
	頭部外傷	13例	8例	5例	
年齢		39±17歳	37±18歳	40±17歳	0.69
体重		67±15 kg	69±21 kg	64±7 kg	0.43
性別	男性	19例	7例	12例	0.09
	女性	5例	4例	1例	
肝機能	AST (IU/L)	86±80	88±70	85±90	0.93
	ALT (IU/L)	69±59	77±72	62±46	0.55
血清Alb値		3.3±0.3	3.2±0.4	3.5±0.3	0.08
PHTのCpが 変動しうる 薬剤使用症例		4例/24例	0例/11例	4例/13例	0.10
減量または中止		11例/24例	10例/11例	1例/13例	<0.01*

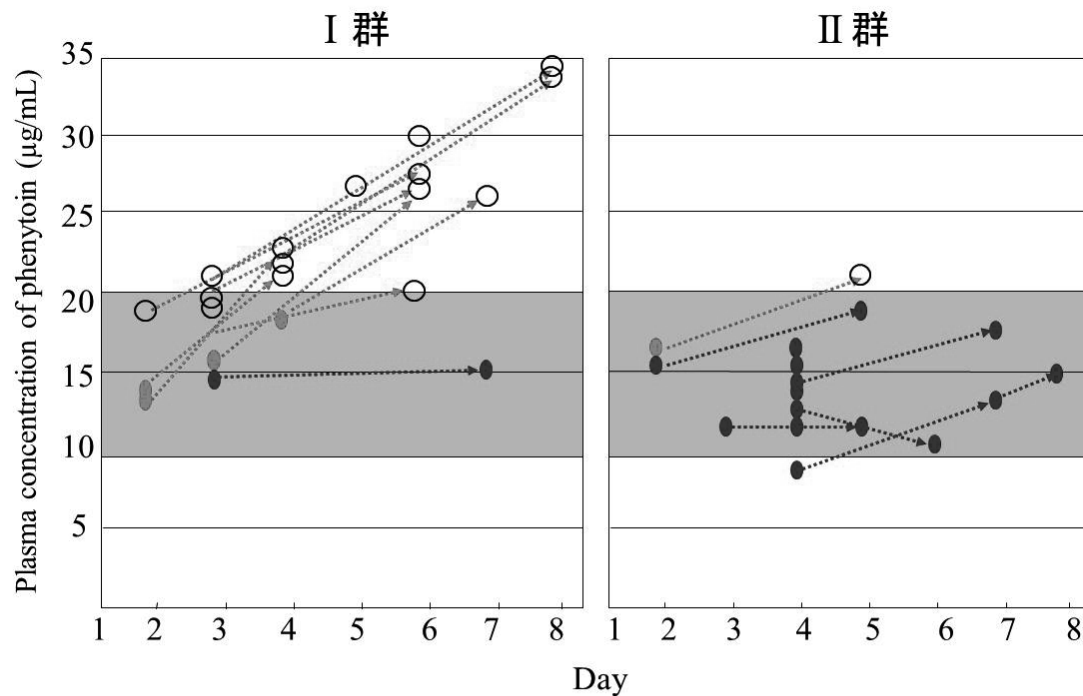


Fig.3 各採血ポイントにおけるPHT血中濃度変動比較

I 群 : 6 mg/kg/day (11例21検体)

II 群 : 4 mg/kg/day (13例20検体)

●: PHT維持投与量継続を決定した検体

○: PHTの血中濃度上昇により投与量の減量・中止を決定した検体

ることが確認された。今回の脳低温療法施行患者11例の測定期間中の血中濃度最大値は $34.7 \mu\text{g/mL}$ 、血中濃度の平均は $23.5 \pm 6.5 \mu\text{g/mL}$ であり、治療域の $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ を大きく上回っていた。なお、脳低温療法非施行患者35例は大部分が治療域範囲に入っており、各採血ポイントの血中濃度の平均は $16.7 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$ で目標血中濃度に近い値を示していた。

これらのことから、脳低温療法施行時に維持投与量を 6 mg/kg/day で投与したすべての患者の平均血中濃度($23.5 \pm 6.5 \mu\text{g/mL}$)を元に、定常状態の血中濃度が $15 \mu\text{g/mL}$ になるようにPHT投与量を再設計したところ、維持投与量を 4 mg/kg/day に補正することにより適正範囲に入ると考えられた。PHTの投与量と維持投与量の再設計には、以下の式(Michaelis - Menten式)を用いて算出した¹⁶⁾。

次に、脳低温療法施行中の最適なPHT投与量を検討した。PHTに関して、Iidaら¹³⁾は、頭部外傷患者を対象とした脳低温療法施行患者において、脳低温療法施行後より脳低温療法施行中では

肝臓の代謝酵素活性の低下によりPHTのクリアランスが減少し、AUC(血中濃度時間曲線下面積)などの薬物動態に影響を与えたとしている。一方、Boucherらは、頭部外傷患者では外傷後の数日間低タンパク血症により非結合型薬物が増加し、代謝促進によりPHT血中濃度の低下が生じると報告されている。よって、頭部外傷症例は薬物動態に多くの要因が関係していることが考えられるため¹⁸⁻²¹⁾、頭部外傷患者以外に蘇生後脳症で脳低温療法を施行した患者も対象として今回調査を行った。

脳低温療法が薬物動態に影響を及ぼす薬剤として、ミダゾラムやプロポフォール、ペントバルビタールや抗菌剤なども報告されているが²²⁻²⁵⁾、橋口らは重症外傷患者に対してミダゾラムを投与した場合、脳低温療法中のミダゾラムへの影響は代謝過程のCYP3A4やグルクロン酸抱合活性には関係がないとしている²⁴⁾。一方、PHTの場合、主代謝経路は4'位の水酸化で5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH)を生成するCYP2C9によるもので²⁶⁾、蛋白結合率は90%、

PHTの95%が肝臓で代謝されるとされており、CYP2C9酵素活性の低下がまったく影響しないとは言いきれない。また、脳低温療法施行中は心拍出および臓器還流を低下させ、肝では胆汁中排泄の減少、ミクロソーム酵素系機能の阻害、肝血流量、腎血流量の減少が知られている²³⁻²⁵⁾。このことから肝血流量の低下が生じたことによりPHTの肝細胞への取り込み量が減少してPHTの代謝遅延が生じた可能性も示唆される。これらのことを考察すると、PHTの維持投与量を6mg/kg/dayから4mg/kg/dayに減量したことにより適正な血中濃度が得られていたと考えられる。

PHTの薬物動態の変動が示唆される期間、すなわち、脳低温療法施行中は、患者受傷後6時間後までに可及的速やかに33℃に脳温を下げ、72時間の治療期間をおき、その後は1℃/1dayで復温していく。そのため受傷後から短くとも7日間は36℃以上に復温されないことになる。復温後以降は、PHTの薬物動態が正常に近づき薬物の代謝も徐々に通常に戻ると考えられるため、PHTの投与量も復温された時点で6mg/kg/dayに戻す必要があるのではないかと考えられた。

臨床症状では、脳低温療法施行患者はミダゾラムや臭化ベクロニウムなどが投与されているため、けいれん発作発症の有無の評価は困難である。しかし、PHTの血中濃度は20 μ g/mL以上で副作用の発現が高まることは周知の通りであり、今回上昇した症例では早急なPHTの減量が副作用の回避に寄与したと考えた。PHTの投与量変更後、当院では現在(2012年)も脳低温療法施行中のPHT維持投与量は4mg/kg/dayで施行している。しかし、PHT血中濃度の過度な上昇はなく、副作用発現も回避しつつ脳保護作用が得られているのではないかと考える。

以上より、脳低温療法施行中のPHT維持投与量は6mg/kg/dayでは過量投与となり血中濃度が上昇するため、投与量を補正した4mg/kg/dayでは比較的安全に投与できることが示された。

結 語

脳低温療法は、体温の低下に伴いPHTの薬物動態に変化が生じる。よって、脳低温療法施行中にPHTの有効治療域を保つための最適な維持投与量は4mg/kg/dayであった。

References

- 1) Official Journal of the Japan Society of Neurotraumatology, Guidelines for the Management of Severe Head Injury, *Neurotraumatology*, 23 (1) : 1-52, 2000
- 2) T. Abe, T. Aruga, et al. Guidelines for the Management of Severe Head Injury (Second edition) , *Neurotraumatology*, 29, Supplement, 1-115, 2006
- 3) Jennett B, Teasdale G, Neurophysical sequelae. Management of head injury, Davis Co., *Philadelphia*, 281-288, 1981
- 4) Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al: A randomized double blind-study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 323: 497-502, 1990
- 5) Korey, SR., Effect of dilantin and mesantoin on the giant axon of the squid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, ;76 (2) :297-9, 1951
- 6) Esplin, DW., Effects of diphenylhydantoin on synaptic transmission in cat spinal cord and stellate ganglion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 120 (3) :301-23, 1957
- 7) Miyake Yasufumi: Posttraumatic epilepsy -risk factor, indication of anticonvulsants and surgical treatment- *Neurotraumatology* 26: 35-39, 2003
- 8) 間中信也, 急性期から慢性期に至る抗てんかん薬の使用. *救急医学*. 25: 1585-1588, 2001
- 9) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *New Engl J Med* 344: 556-563, 2001

- 10) Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *New Engl J Med* 336: 540-546, 1997
- 11) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al: Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 89: 206-211, 1998
- 12) A. Sakura. Therapeutic hypothermia. *Japanese Journal of Clinical Medicine* 69 (4) : 642-647. 2011
- 13) Iida Y, Nishi S, Asada A: Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* 23 (3) :192-197, 2001
- 14) Kumiko M, Yasuji K, Jin H, Yoichi T, Kazuhiro S, Yoshihiro T, Yasuto S. :The variability of plasma protein binding of phenytoin in epileptic patients with hypoalbuminemia. *YAKUGAKU ZASSHI.* 105 (5) 475-480.1985
- 15) Gail D Anderson, Christopher Pak, Kenneth W Doane, Kay G Griffy, and H Richard Winn, : Revised WINTER-TOZER equation for normalized phenytoin concentrations in trauma and elderly patients with hypoalbuminemia. *The Annals of Pharmacotherapy.* 31: 279-284, 1997
- 16) Michael E. Winter/樋口駿訳：ウィンターの臨床薬物動態学の基礎-投与設計の考え方と臨床に役立つ実践法-改訂版, 株式会社じほう. 2005
- 17) K. Dohi, T. Aruga. Brainhypothermia Therapy in the Patients with Neurotrauma. *Japanese Journal of Intensive Care Medicine,* 27 (8) :733 ~ 741, 2003
- 18) Hooper WD, Bochner F, Eadie MJ, Tyrer JH. Plasma protein binding of diphenylhydantoin. Effects of sex hormones, renal and hepatic disease. *Clin Pharmacol Ther,* 15:276-282, 1974
- 19) Boucher BA, Rodman JH, Jaresko GS, et al. Phenytoin pharmacokinetics in critically ill trauma patients. *Clin Pharmacol Ther,* 44:675-683, 1988
- 20) Boucher BA, Rodman JH, Fabian TC, et al. Disposition of phenytoin in critically ill trauma patients. *Clin. Pharm,* 6 (11) : 811-817, 1978
- 21) Bradley A. Boucher, Scott D. Hanes, Pharmacokinetic alterations after severe head injury. *Clin. Pharmacokinet.* 35 (3) : 209-221, 1998
- 22) Leslie K, Sessler DI, Bjprksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analog,* 80:1007-1014, 1995
- 23) Schaible DH, Cupit GC, Swedlow DB, et al. High-dose pentobarbital pharmacokinetics in hypothermic brain-injured children. *J Pediatr,* 100 (4) : 655-660, 1982
- 24) 橋口正行, 鎗木盛雄, 大野恵子 他. 重症外傷患者におけるミダゾラムの適正使用に関する研究. *臨床薬理の進歩,* 23, 133-138, 2002
- 25) M. Kaburagi, M. Yoshida, T. Nakayama, A. Utagawa, T. Moriya, N. Hayashi. Pharmacodynamics effects of antibiotics in hypothermia in vitro. *Journal of Japanese Association for Acute Medicine,* 12, 2, 43-53, 2001
- 26) Butler, TC., The metabolic conversion of 5, 5-diphenyl hydantoin to 5-(p-hydroxyphenyl) -5-phenyl hydantoin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 119 (1) :1-11, 1957

Study of the practical administration plan of phenytoin under brain hypothermia

Koji Karasawa*^{1, 2)}, Isao Saito^{1, 2)}, Shunsuke Nakamura³⁾, Kenji Dohi³⁾
Atsuko Minemura¹⁾, Yasufumi Miyake³⁾, Tohru Aruga³⁾
and Jun-Ichiro Murayama^{1, 2)}

¹⁾ Department of pharmacy, Showa university hospital

²⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

³⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Showa University

* Current affiliation : Department of Analytical biochemistry, School of Pharmacy, Showa University

Abstract

Phenytoin (PHT) has been used to prevent epilepsy for patients with the severe head injury under the postresuscitative condition. However, the concentration of PHT in plasma of the patients under the brain hypothermia tends to increase and the dose of PHT often has to be adjusted for each patient to maintain the proper concentration, 10 to 20 $\mu\text{g/mL}$. In this study we tried to find factors influencing the plasma concentration of PHT, and to optimize dosage of PHT by comparative study dividing the brain hypothermia patients into two groups; group I: the loading PHT dosage of 10.6 mg/kg/day, the maintenance dosage of 6 mg/kg/day, and group II: the maintenance dosage of 4 mg/kg/day.

Of 11 cases in group I, 10 cases showed the decrease in the dosage of PHT due to the increase in PHT blood concentration. Variable elements such as patient's clinical condition, age, sex, body weight, liver function, serum albumin, drugs co-administered, and plasma concentration of PHT were compared between two groups. We also checked and compared the number of cases that PHT dosage was decreased or discontinued due to elevated concentration. As the results, a significant difference was observed in the number of cases of decreased PHT dosage. Moreover, the lowering of body temperature of patients under the brain hypothermia treatment was an important factor to modulate the pharmacokinetics of PHT.

In conclusion, the PHT dose of 4 mg/kg/day is recommended as the maintenance dosage under the brain hypothermia.

Key words : Phenytoin; Hypothermia; Administration plan; Epilepsy; Pharmacokinetics.

Received 2 April 2012 ; accepted 26 November 2012

